

SUBSTITUTED ACETIC ACID CYCLOHEXYL ESTERS THE PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

Patent number: DE2326061 **Also published as:**
Publication date: 1974-12-05  **GB1417817 (A)**
Inventor: METZ GUNTER DR (DE); SPECKER MANFRED DR (DE)  **FR2230368 (A1)**
Applicant: MERCKLE KG CHEM PHARM L (DE)
Classification:
- **international:** **A61K31/215; C07C69/66; C07C69/76; A61K31/21; C07C69/00;** (IPC1-7): C07C69/66; A61K27/00
- **European:**
Application number: DE19732326061 19730523
Priority number(s): DE19732326061 19730523

Report a data error here

Abstract not available for DE2326061

Abstract of corresponding document: **GB1417817**

1417817 Substituted acetic acid cyclohexyl esters LUDWIG MERCKLE Kg 23 May 1974 [23 May 1973] 23190/74 Heading C2C Novel esters I: in which X=halogen or CF₃ are prepared by the usual esterification procedures. Pharmaceutical compositions having cholesterol-lowering and vasodilatory activity comprise a compound I together with a pharmaceutical carrier. The compositions may be administered orally or rectally.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

⑥1

Int. Cl.:

C 07 c, 69/66

A 61 k, 27/00

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES  PATENTAMT

⑥2

Deutsche Kl.: 12 o, 25
30 h, 2/36

⑩

Offenlegungsschrift 2 326 061

⑪

Aktenzeichen: P 23 26 061.9-42

⑫

Anmeldetag: 23. Mai 1973

⑬

Offenlegungstag: 5. Dezember 1974

Ausstellungsriorität: —

⑯0

Unionspriorität

⑯2

Datum:

⑯3

Land:

⑯1

Aktenzeichen:

⑯4

Bezeichnung:

Bis- (halogenphenoxy) -essigsäuretrimethylcyclohexylester, Verfahren
zu ihrer Herstellung und Arzneimittel

⑯1

Zusatz zu:

⑯2

Ausscheidung aus:

⑯1

Anmelder:

Ludwig Merckle, KG chem. pharm. Fabrik, 7902 Blaubeuren

Vertreter gem. § 16 PatG: —

⑯2

Als Erfinder benannt:

Metz, Gunter, Dr., 7902 Blaubeuren; Specker, Manfred, Dr.,
7930 Ehingen

Prüfungsantrag gemäß § 28 b PatG ist gestellt

DT 2 326 061

PATENTANWÄLTE

DR. ING. VAN DER WERTH
21 HAMBURG 90
WILSTORFER STR. 32 · TEL. (0411) 77 08 61

DR. FRANZ LEDERER
8 MÜNCHEN 80
LUCILE-GRAHN-STR. 22 · TEL. (0811) 47 29 47

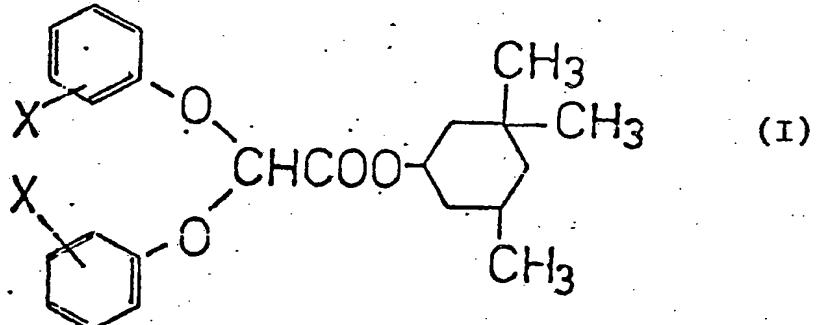
2326061

München, den 17. Mai 1973
D/Rf

L. MERCKLE KG, chem. pharm. Fabrik, 7902 Blaubeuren

Bis-(halogenphenoxy)-essigsäure-trimethylcyclohexylester, Verfahren zu ihrer Herstellung und Arzneimittel

Gegenstand der Erfindung sind neue Bis-(halogenphenoxy)-essigsäure-trimethylcyclohexylester der allgemeinen Formel (I)



in der X ein Halogenatom oder die Trifluormethylgruppe bedeutet.

Als Halogenatome kommen Fluor-, Chlor-, Brom- und Jodatome, insbesondere Chlor- und Fluoratome, in Frage; die p- und o-Substitution, insbesondere die p-Substitution, werden bevorzugt. Stellt X eine Trifluormethylgruppe dar, so ist die m-Substitution bevorzugt.

Bevorzugt werden die cis-3,3,5-Trimethylcyclohexylester. Vorzugs-

409849 / 1071
DEUTSCHE BANK AG., HAMBURG 20
POSTSCHICK: HAMBURG 1173 20
TELEGRAMME: LEDERERPATENT MÜNCHEN

weise befindet sich in beiden Phenoxyresten der Substituent X in der gleichen Stellung.

Aus der DT-OS 2 022 675 ist bereits der Bis-(p-chlorphenoxy)-essigsäure-cyclohexylester bekannt. Während jedoch der LD₅₀-Wert für diese Verbindung 900 mg/kg (Maus, p.o.) beträgt, besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen LD₅₀-Werte zwischen 4,25 und 5,0 g/kg (Maus, p.o.); vgl. die Beispiele 1,4 und 5. Darüber hinaus besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen neben der erheblich geringeren Toxizität überraschenderweise eine periphere vasodilatatorische und allgemein durchblutungsfördernde Wirkung, die dem Cyclohexylester der DT-OS 2 022 675 fehlt.

Weiterhin ist aus der DT-OS 2 026 409 der p-Chlorphenoxy-isobuttersäure-3,3,5-trimethylcyclohexylester bekannt. Diese Verbindung besitzt hypolipämische und vasodilatatorische Wirkung sowie einen LD₅₀-Wert (Maus, p.o.) von > 3g/kg. Gegenüber diesem Trimethylcyclohexylester der DT-OS 2 026 409, der keinen oder nur geringen Einfluß auf die Senkung erhöhter Cholesterinwerte ausübt, zeichnen sich die erfindungsgemäßen Trimethylcyclohexylester durch die überraschende, ausgeprägte cholesterinsenkende Wirkung aus.

Da die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) Ester von Bis-(halogenphenoxy)-essigsäure als Säurekomponente mit 3,3,5-Trimethylcyclohexanol als Alkoholkomponente darstellen, können die neuen Verbindungen nach den üblichen Verfahren der Esterbildung, insbesondere durch Kondensation dieser Säuren oder ihrer reaktionsfähigen Derivate mit dem Alkohol oder dessen reaktionsfähigen Derivaten hergestellt werden.

Für die Kondensationsreaktion können an sich bekannte Veresterungsmittel verwendet werden. Beispielsweise kann die Umsetzung von 3,3,5-Trimethylcyclohexanol mit der Bis-(halogenphenoxy)-essigsäure in einem inerten Lösungsmittel direkt in

409849/1071

Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels erfolgen. Als Dehydratisierungsmittel werden beispielsweise Schwefelsäure, Chlorwasserstoff, Sulfonylchlorid, Phosphorylchlorid und p-Toluolsulfonsäurederivate bevorzugt.

Die Säure kann auch in Form ihrer reaktionsfähigen Derivate, wie Säurehalogenid, Ester, Anhydrid und Metallsalz, mit 3,3,5-Trimethylcyclohexanol oder dessen reaktionsfähigem Derivat umgesetzt werden.

Die direkte Umsetzung der Bis-(halogenphenoxy)-essigsäure mit 3,3,5-Trimethylcyclohexanol wird bevorzugt. Sie erfolgt vorzugsweise in aromatischen Kohlenwasserstoffen bei Temperaturen zwischen 100° C und 150° C, wobei das Reaktionswasser azeotrop entfernt werden kann. In gleicher Weise kann die direkte Umsetzung auch in Halogenkohlenwasserstoffen, z.B. Chloroform oder Äthylchlorid, mit Schwefelsäure als Dehydratisierungsmittel durchgeführt werden.

Das Lösungsmittel wird in allen Fällen vorzugsweise in wasserfreier Form verwendet. Das Molverhältnis zwischen 3,3,5-Trimethylcyclohexanol und der Säurekomponente im Reaktionssystem beträgt vorzugsweise 1:1 bis 2:1. Die Zeit bis zur Vollendung der Reaktion beträgt etwa 4 bis 12 Stunden. Die erhaltenen Ester können nach Entfernen von Säureresten und des Lösungsmittels durch Vakuumdestillation in reiner Form erhalten werden.

Wie toxikologische und pharmakologische Untersuchungen zeigen, sind die neuen Ester dem bekannten Äthyl-2-(p-chlorphenoxy)-isobutrat (Clofibrat) hinsichtlich Toxizität und Wirksamkeit überlegen. So liegen die LD₅₀-Werte der neuen Ester bei oraler Gabe an Mäuse über 4g/kg (vgl. die Beispiele 1,4 und 5). (Clofibrat, SPF-Ratten, LD₅₀ ca. 1,1 g/kg). Die neuen Ester sind besonders geeignet zur Behandlung atherosklerotischer Beschwerden und Stoffwechselstörungen, da sie erhöhte Lipid- und Cholesterinwerte wirksam zu senken vermögen. Daneben besitzen die neuen Ester noch einen ausge-

prägten peripheren und zentralen vasodilatorischen Effekt.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten ein oder mehrere Bis-(halogenphenoxy)-essigsäureester der allgemeinen Formel (I) als Wirkstoff.

Die Anwendung erfolgt vorzugsweise oral in Form von Kapseln, die gegebenenfalls übliche pharmazeutische Trägerstoffe und Hilfsmittel enthalten.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird in den folgenden Beispielen beschrieben:

Beispiel 1:

156,5 g (0,5 Mol) Bis-(4-Chlorphenoxy)-essigsäure vom Fp 143-44° C sowie 106,6 g (0,75 Mol) cis-3,3,5-Trimethylcyclohexanol werden in 300 ml Xylol unter Rühren suspendiert und nach Zusatz von 1,5 g p-Toluolsulfinsäure 4 Stunden am Wasserabscheider erhitzt. Die Xylollösung wird mit 20%-iger Natronlauge sowie Wasser gewaschen und am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wird im Ölpumpenvakuum fraktioniert destilliert, wobei 170,3 g (77,9 % d. Th) Bis-(4-Chlorphenoxy)-essigsäure-cis-3,3,5-trimethylcyclohexylester als gelbliches, dickflüssiges Öl, vom Kp 208-210° C / 0,2 Torr erhalten werden. Aus Isopropanol farblose Kristalle vom Fp 62-63° C. LD₅₀ (Maus, p.o.) 4,5 g/kg.

Elementaranalyse:

		C	H	N
$C_{23} H_{26} Cl_2 O_4$	Ber.	63,16	5,99	16,21
(437,4)	Gef.	62,98	5,94	16,30

IR (Film): 1758, 1490, 1220, 828/cm

Beispiel 2:

31,3 g (0,1 Mol) Bis-(4-Chlorphenoxy)essigsäure und 21,3 g (0,15 Mol) trans-3,3,5-Trimethylcyclohexanol werden in 100 ml Xylol unter Zusatz von 0,3 g p-Toluolsulfonsäure, wie im Beispiel 1 beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet.

Die Vakuumdestillation liefert 27,3 g (62,4 % d. Th) Bis-(4-Chlorphenoxyessigsäure)-trans-3,3,5-trimethylcyclohexylester als gelbes Öl vom Kp 216° C/0,35 Torr.

IR (Film): 1752, 1489, 1222, 828/cm

Beispiel 3:

62,6 g (0,2 Mol) Bis-(2-Chlorphenoxy)essigsäure vom Fp 143 - 145° C und 42,6 g (0,3 Mol) cis-3,3,5-trimethylcyclohexanol werden unter Zusatz von 0,6 g p-Toluolsulfonsäure in 150 ml Xylol 4 Stunden am Wasserabscheider erhitzt. Die wie oben beschriebene Aufarbeitung ergibt 70,1 g (80,1 % d. Th) Bis-(2-Chlorphenoxy)-essigsäure-cis-3,3,5-trimethylcyclohexylester vom Kp 226° C/0,6 Torr als nahezu farbloses Öl.

Elementaranalyse:

		C	H	N
$C_{23} H_{26} Cl_2 O_4$	Ber.	63,16	5,99	16,21
(437,4)	Gef.	63,08	6,02	16,17

IR (Film): 1760, 1480, 1222, 1058, 750/cm

409849/1071

Beispiel 4:

56,05 g (0,2 Mol) Bis- (4-Fluorphenoxy)-essigsäure vom Fp 98 - 99° C und 42,6 g (0,3 Mol) cis - 3,3,5-trimethylcyclohexanol werden unter Zusatz von 0,6 g p-Toluolsulfinsäure in 150 ml Xylol 6 Stunden am Wasserabscheider erhitzt und, wie vorstehend beschrieben, aufgearbeitet.

Es werden 51,1 g (63,2 % d. Th) Bis- (4-Fluorphenoxy)-essigsäure - cis - 3,3,5-trimethylcyclohexylester als gelbliches Öl vom Kp 162 - 165° C / 0,08 Torr erhalten. LD₅₀ (Maus, p.o.) 5,0 g/kg.

Elementaranalyse:

		C	H	F
C ₂₃ H ₂₆ F ₂ O ₄	Ber.	68,29	6,48	9,38
(404,5)	Gef.	68,05	6,32	9,21

IR (Film): 1758, 1502, 1204, 1080, 832/cm

Beispiel 5:

76,05 g (0,2 Mol) ölige Bis- (3-Trifluormethylphenoxy)-essigsäure werden, wie in Beispiel 4 beschrieben, zur Reaktion gebracht.

Die Vakuumdestillation ergibt 67,3 g (66,7 % d. Th) Bis- (3-Trifluormethylphenoxy)-essigsäure - cis - 3,3,5-trimethylcyclohexylester als gelbes Öl vom Kp 155 - 160° C / 0,1 Torr. LD₅₀ (Maus, p.o.) 4,25 g/kg.

Elementaranalyse:

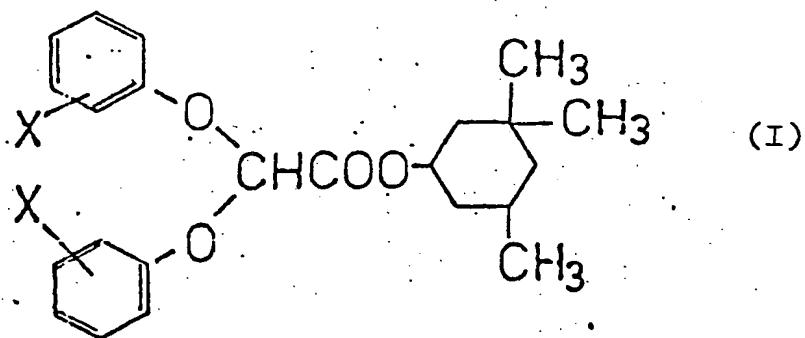
		C	H	F
C ₂₅ H ₂₆ F ₆ O ₄	Ber.	59,52	5,19	22,57
(504,5)	Gef.	59,36	5,08	21,73

IR (Film): 1728, 1452, 1280, 1081, 700/cm

409849/1071

PATENTANSPRÜCHE

1. Bis-(halogenphenoxy)-essigsäure-trimethylcyclohexylester
der allgemeinen Formel (I)



in der X ein Halogenatom oder die Trifluormethylgruppe
bedeutet.

2. Bis-(4-chlorphenoxy)-essigsäure-cis-3,3,5-
trimethylcyclohexylester.

3. Bis-(4-chlorphenoxy)-essigsäure-trans-3,3,5-
trimethylcyclohexylester.

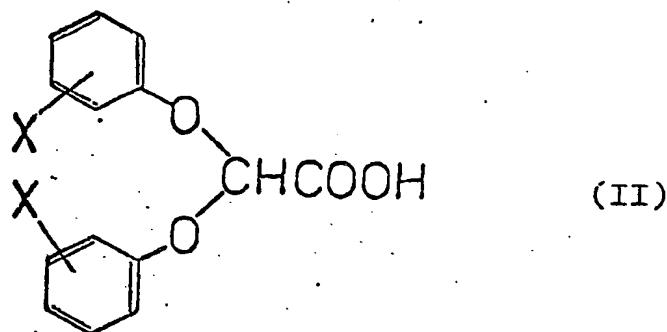
4. Bis-(2-chlorphenoxy)-essigsäure-cis-3,3,5-
trimethylcyclohexylester.

5. Bis-(4-fluorphenoxy)-essigsäure-cis-3,3,5-
trimethylcyclohexylester.

6. Bis-(3-trifluormethylphenoxy)-essigsäure-cis-3,3,5-
trimethylcyclohexylester.

409849 / 1071

7. Verfahren zur Herstellung der Bis-(halogenphenoxy)-essigsäure-trimethylcyclohexylester nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Bis-(halogenphenoxy)-essigsäure der allgemeinen Formel (II)



in der X die vorgenannte Bedeutung hat, selektiv unter Erhaltung der Konfiguration mit cis- oder trans-3,3,5-Trimethylcyclohexanol azeotrop verestert.

8. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine oder mehrere Verbindungen nach Anspruch 1 - 6, gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutischen Trägerstoffen und Hilfsmitteln, enthalten.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.